

Ambienti confinati e salute respiratoria negli adolescenti

Indice

	Pagina
- Introduzione	2
- La qualità dell'aria negli ambienti <i>indoor</i>	4
- Effetti respiratori degli inquinanti <i>indoor</i> su bambini e adolescenti	5
- L'ambiente <i>indoor</i> delle scuole	10
- Obiettivi dello studio	11
- Metodi	12
- Risultati	19
- Discussione	33
- Conclusioni	35
- Bibliografia	36

INTRODUZIONE

Le complesse relazioni che intervengono fra ambiente e salute hanno destato interesse ed attenzione crescenti, a livello nazionale ed internazionale, sin dagli anni '80. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima infatti che oggi il 23% delle morti nel mondo sono attribuibili a fattori ambientali [1]. In particolare, l'aumentata prevalenza in tutto il mondo di patologie allergiche in età pediatrica è stata correlata all'aumentata esposizione ad inquinanti ambientali ed ai processi di urbanizzazione, soprattutto nei paesi industrializzati. Infatti oltre il 90% dei soggetti residenti in aree urbane risulta essere esposto a livelli di inquinanti eccedenti quelli indicati dalle Linee Guida dell'OMS nel 2005 [2] (Tabella 1).

Aspetti morfostrutturali e funzionali tipici dell'apparato respiratorio e del sistema immunitario in età pediatrica sottendono alla maggiore vulnerabilità di bambini e adolescenti all'esposizione ad inquinanti ambientali. L'età evolutiva si caratterizza infatti da questo punto di vista per la presenza di un'immaturità strutturale e funzionale del polmone e del sistema immunitario, nonché per una minore efficienza dei meccanismi di detossificazione del danno ossidativo indotto dagli inquinanti. Va ricordato inoltre che la maggiore o minore suscettibilità agli effetti degli inquinanti sulla salute è determinata anche dallo specifico assetto genetico dell'individuo e dalla presenza/assenza di polimorfismi "protettivi", nonché da eventuali carenze vitaminiche (bassi livelli di vitamine C ed E) conseguenti a regimi dietetici squilibrati. I bambini, infine, presentano una maggiore frequenza respiratoria rispetto agli adulti e tendono a trascorrere molto tempo sia all'aperto che all'interno di ambienti confinati, dove sono generalmente molto attivi [1].

La prevenzione ed il controllo delle patologie correlate all'esposizione ad inquinanti ambientali sono obiettivi prioritari della Strategia per l'ambiente e salute dell'Unione Europea. Tale strategia è stata anche sviluppata nella recente Fifth Ministerial Conference on Environment and Health organizzata dall'OMS - Regione Europea a Parma nel 2010, sottolineando la necessità di realizzare ogni sforzo possibile per diminuire l'incidenza di malattie respiratorie acute e croniche attraverso una ridotta esposizione ad inquinanti outdoor e indoor [3].

L'aumentata consapevolezza del problema ha indotto la comunità scientifica a ritenere che la qualità dell'aria negli ambienti confinati meriti la stessa attenzione finora riservata all'*outdoor*. Il documento ASHRAE (American Society of Heating, Refrigeration and Air Conditioning Engineers) 62.2/2013, "*Ventilation and Acceptable Indoor Air Quality in Low-Rise Residential Buildings*", definisce accettabile la qualità dell'aria *indoor* quando "la stragrande maggioranza degli occupanti non esprime insoddisfazione per quanto riguarda odori e sensazione di irritazione e

quando non vi siano agenti inquinanti a concentrazioni tali da rappresentare un rischio per la salute”.

Relativamente alle problematiche sulla qualità dell'aria *indoor* l'OMS ha riaffermato l'opportunità di implementare l'applicazione delle indicazioni del *Framework Convention on Tobacco Control* (FCTC), per garantire ai bambini entro il 2015 ambienti *smoke-free* (casa, scuola, luoghi ricreativi, asili) e per alcuni inquinanti *indoor* ha pubblicato un rapporto che ne descrive i valori limite ed indica gli effetti sanitari conseguenti alla esposizione acuta e cronica (Tabella 2) [4].

Tabella 1. Valori limite degli inquinanti *outdoor* (WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide *Global update 2005*)

INQUINANTE <i>OUTDOOR</i>	VALORE LINEA GUIDA
PM _{2.5}	10 µg/m ³ media annuale 25 µg/m ³ media delle 24 ore
PM ₁₀	20 µg/m ³ media annuale 50 µg/m ³ media delle 24 ore
O ₃	100 µg/m ³ media delle 8 ore
NO ₂	40 µg/m ³ media annuale 200 µg/m ³ media di 1 ora
SO ₂	20 µg/m ³ media delle 24 ore 500 µg/m ³ media di 10 minuti

Tabella 2. Valori limite degli inquinanti *indoor* (WHO Guidelines for Indoor Air Quality - selected pollutants, 2005)

INQUINANTE <i>INDOOR</i>	VALORE LINEA GUIDA
Benzene	Il benzene è una sostanza cancerogena per l'uomo e non esistono livelli di esposizione "di sicurezza". Le concentrazioni di benzene aereo di 17 µg/m ³ , 1.7 µg/m ³ e 0.17 µg/m ³ sono associate con un eccesso di rischio nella vita rispettivamente di 1/10.000, 1/100.000, 1/1.000.000
CO	100 mg/m ³ - 15 minuti 35 mg/m ³ - 1 ora 10 mg/m ³ - 8 ore 7 mg/m ³ - 24 ore
Formaldeide	0.1 mg/m ³ media di 30 minuti
Naftalene	0.01 mg/m ³ media annuale
NO ₂	200 µg/m ³ media di 1 ora 40 µg/m ³ media annuale
IPA	Le concentrazioni corrispondenti per un'esposizione nella vita di 1.2, 0.12 e 0.012 ng/m ³ producono un eccesso di rischio di tumore di 1/10.000, 1/100.000, 1/1.000.000
Radon	Le concentrazioni di radon associate ad un eccesso di rischio nella vita di 1/100 e di 1/1.000 sono 67 Bq/m ³ e 6.7 Bq/m ³ per i fumatori, 1.670 Bq/m ³ e 167 Bq/m ³ per i non fumatori, rispettivamente
Tricloroetilene (TCE)	Le concentrazioni di tricloroetilene aereo di 230, 23 e 2.3 µg/m ³ associate con un eccesso di rischio di tumore nella vita sono rispettivamente 1:10.000, 1:100.000 e 1: 1.000.000
Tetracloroetilene (PCE)	0.25 mg/m ³ media annuale

La qualità dell'aria negli ambienti *indoor*

Il moderno stile di vita nei Paesi industrializzati comporta che si trascorra gran parte del tempo all'interno di ambienti confinati. L'inquinamento *indoor* rappresenta dunque un determinante importante per la salute della popolazione generale, specialmente per gruppi di popolazione suscettibili, quali bambini e adolescenti, che trascorrono la maggior parte del loro tempo in ambienti confinati [5]. La qualità dell'aria interna (IAQ) è condizionata da sorgenti di inquinamento sia esterne sia interne. Le prime derivano dagli inquinanti esterni che usualmente penetrano attraverso

l'apertura delle finestre, mentre le fonti interne possono derivare da processi di combustione (es. biossido di azoto, NO₂) o possono essere rappresentate da materiali di costruzione, mobili e prodotti di uso comune per la pulizia degli ambienti domestici (es. Composti Organici Volatili, COV). L'ambiente *indoor* contribuisce quindi in maniera determinante all'esposizione agli inquinanti, molti dei quali hanno concentrazione maggiore all'interno piuttosto che all'esterno [6]. A causa dell'elevato numero di fonti di emissione che può essere individuato negli ambienti confinati e per la conseguente elevata concentrazione di inquinanti, l'inquinamento *indoor* è pertanto considerato una forma di inquinamento estremamente complessa e difficile da controllare.

Tra gli inquinanti ambientali interni il fumo di tabacco (*Environmental Tobacco Smoke*, ETS), le muffe e l'umidità, gli allergeni domestici (acari della polvere, *Alternaria*, *Blattella* e derivati epiteliali di cane e gatto) rappresentano i principali fattori di rischio per esordio di asma e scarso controllo della malattia in età pediatrica. In particolare, i bambini più piccoli (0-5 anni) e quelli appartenenti a realtà sociali disagiate costituiscono una sottopopolazione particolarmente vulnerabile agli effetti legati all'esposizione ad inquinanti ambientali interni, che derivano da comuni attività svolte in ambito domestico, quali fumare sigarette, spazzare i pavimenti, cucinare e riscaldare gli ambienti.

Effetti respiratori degli inquinanti *indoor* su bambini e adolescenti

Un numero crescente di studi ha confermato che l'esposizione agli inquinanti *indoor* causa un maggior rischio di disturbi respiratori, probabilmente conseguenti ad una spiccata infiammazione delle vie aeree, che sottende a meccanismi di stress ossidativo. In aggiunta, gli allergeni *indoor* rappresentano la principale causa di sensibilizzazione e di riacutizzazione in soggetti asmatici.

Fumo di tabacco ambientale (ETS)

Negli ultimi decenni sono state documentate le conseguenze dannose dell'esposizione ambientale a fumo di tabacco sulla salute. In particolare, recentemente si è attribuito un notevole interesse alla problematica da esposizione a fumo passivo di "seconda e terza mano" [7]. Il fumo di sigaretta rimane tuttavia, ad oggi, il più comune inquinante *indoor*. Studi trasversali in bambini di età scolare hanno confermato che l'esposizione al fumo materno in gravidanza è un fattore di rischio per sibili nella vita ed asma, attacchi di dispnea, bronchite, bronchite asmatiforme, tosse notturna e maggiore suscettibilità ad infezioni delle alte vie respiratorie (otite) [8, 9, 10]. In ambedue le fasi dello Studio SIDRIA (*Studi Italiani sui Disturbi Respiratori dell'Infanzia e l'Ambiente*), il fumo materno in

gravidanza è stato associato al respiro sibilante nell'età prescolare (“*early wheezing*”) e al “respiro sibilante” che persiste in età scolare (“*persistent wheezing*”), con un rischio che tende ad aumentare con il numero di sigarette fumate dalla gestante [11]. In una coorte di bambini ad alto rischio (familiarità per asma o patologie allergiche IgE mediate), durante il *follow-up* di un anno, si è inoltre dimostrato che l'esposizione precoce ad ETS insieme con l'esposizione ad altri fattori di rischio ambientale (allergene del cane e NO₂) determina un maggior rischio di incidenza di asma [12].

L'esposizione esclusivamente postnatale è un fattore di rischio significativo per infezioni respiratorie acute ed allergie nei bambini appartenenti a classi socio-economiche più svantaggiate. Inoltre, sia nei bambini di 6-7 anni che negli adolescenti figli di madri fumatrici è stata dimostrata un'associazione fra asma attuale (con sintomi negli ultimi 12 mesi) e fumo della madre in gravidanza. Recentemente, la metanalisi di Vork e coll. ha confermato in 18 dei 21 studi selezionati, la riduzione significativa del FEV₁ (*Forced expiratory volume in the 1st second*) correlata all'esposizione al fumo passivo [13].

Vi è evidenza sufficiente per una relazione causale tra l'esposizione passiva a fumo dei genitori, in particolare per il fumo della madre, e malattie dell'orecchio medio, incluse l'otite media acuta, l'otite ricorrente e le infezioni croniche dell'orecchio medio [14]. Per le patologie delle basse vie aeree è ben definita l'evidenza di una relazione causale tra l'esposizione passiva a fumo dei genitori e tosse, catarro, sibili, e mancanza di fiato in bambini nei primi anni di vita ed anche per l'asma in quelli in età scolare. Dati sulla valutazione degli effetti del fumo attivo sulla funzione respiratoria di giovani adulti, segnalano infine una significativa associazione tra sibili, bassi valori dell'indice di Tiffeneau (FEV₁/FVC) ed il numero giornaliero di sigarette fumate, con un rischio che aumenta in rapporto al numero (<10 o ≥10) di sigarette/die fumate [15].

Acaro della polvere

L'acaro della polvere (*Dermatophagoides pteronyssinus*) è considerato uno dei più comuni allergeni *indoor* e la causa principale di asma allergico [16]. Gli acari della polvere sono maggiormente presenti in zone rurali piuttosto che nei centri urbani. Temperature comprese tra 15°C e 30°C e un'umidità relativa del 60-80% rappresentano le condizioni ambientali ideali per la loro sopravvivenza e proliferazione. In particolare, le abitazioni private, piuttosto che gli edifici pubblici, rappresentano un microambiente ideale ed il luogo ove generalmente si riscontrano le concentrazioni maggiori di tale allergene [17, 18]. E' stato dimostrato che esiste una relazione dose-risposta tra la concentrazione dell'allergene e la sensibilizzazione [19], e che la sensibilizzazione è

associata ad un rischio aumentato di ricoveri per asma, visite in emergenza e consumo di farmaci [20]. Il rischio di sviluppare asma è risultato in particolare incrementato in bambini con familiarità per atopia esposti nei primi due anni di vita ad elevati livelli di allergene ($\geq 10 \mu\text{g/g}$) [21].

Muffe e/o umidità

Accanto a singoli studi che riportano l'associazione dell'esposizione alle muffe e/o umidità domestica con la maggiore prevalenza di sintomi respiratori, asma e danni funzionali respiratori, i risultati complessivi dei 12 studi trasversali su bambini di 6-12 anni inclusi nello studio PATY (*Pollution and the Young*) hanno confermato la relazione positiva tra la muffa visibile (riportata dai conviventi) e la tosse notturna e diurna e, nelle famiglie più affollate, con asma e sensibilizzazione ad allergeni inalanti [22]. In aggiunta ad altri studi di valutazione del *timing* di esposizione alla muffa/umidità su *outcome* respiratori [23], lo studio SIDRIA 2, per i bambini di 6-7 anni, ha riportato tassi di prevalenza di tutte le variabili di salute respiratoria significativamente più elevati negli esposti. In particolare, l'asma e la rinocongiuntivite sono più strettamente associate con la esposizione soltanto nel primo anno di vita; al contrario, i sintomi tosse persistente/catarro sono correlati all'esposizione a muffe/umidità, indipendentemente dal tempo di esposizione. Anche per gli adolescenti la più alta prevalenza di asma e l'asma attuale sono presenti negli esposti a muffa/umidità soltanto nel primo anno di vita [24].

Endotossina

L'endotossina è un componente della parete cellulare di batteri gram-negativi che funge da potente stimolatore del sistema immunitario e la cui inalazione può causare bronco costrizione ed infiammazione nelle vie aeree negli adulti. Il ruolo dell'endotossina nella patogenesi dell'asma e della sensibilizzazione allergica è tuttavia complesso e i dati finora disponibili sono contrastanti. Alcuni studi hanno riportato un effetto protettivo dell'esposizione ad endotossina sul rischio di sviluppare asma in età pediatrica [25]; tuttavia tali osservazioni non trovano conferma in altri studi. In uno studio prospettico condotto su 440 bambini, Celedon et al. hanno ad esempio riscontrato che l'esposizione precoce è associata ad un rischio ridotto di atopia, ma, al contempo, hanno anche osservato un rischio aumentato di *wheezing* all'età di 7 anni in bambini con storia familiare di atopia [21]. Uno studio più recente non ha infine riscontrato associazioni tra l'esposizione e il rischio di asma o sensibilizzazione allergica nei bambini [26]. Sembra dunque che l'esposizione al lipopolisaccaride batterico (LPS) possa indurre o prevenire la comparsa di *wheezing* in base a dose

e tempo di esposizione, caratteristiche genetiche dell'individuo e presenza di patologie preesistenti, essendo tale influenza non necessariamente limitata all'esposizione nei primi anni di vita [27].

Biossido di azoto (NO_2)

Il biossido di azoto è un gas altamente tossico ed irritante generato dai processi di combustione in atmosfera che possono derivare da attività industriali, emissioni di veicoli a motore, riscaldamento degli ambienti, oltre che da processi naturali come l'eruzione dei vulcani e gli incendi boschivi. La fonte principale di tale inquinante nelle aree urbane è rappresentata dal traffico veicolare. Fonti *indoor* di NO_2 sono rappresentate da: fumo di sigaretta, stufe e cucine a gas prive di scarico, stufe a Kerosene, caldaie, boiler. Gli effetti tossici sull'uomo si realizzano prevalentemente a carico delle mucose e dell'apparato respiratorio, in termini di aumentato rischio di sensibilizzazione allergica, bronchiti e sintomi irritativi. Gli effetti sulla salute respiratoria da esposizione cronica a livelli *indoor* di NO_2 superiori a $40 \mu g/m^3$, valore di media annuale ammesso dall'OMS, rappresentano un importante problema di salute pubblica. Van Strien e coll. hanno registrato che l'esposizione domestica a concentrazioni >17 ppb (parti per miliardo) di NO_2 nel primo anno di vita di bambini con elevato rischio familiare di asma e/o atopia, è associata a maggiore frequenza di giorni con sibili, respiro corto e tosse persistente [28]. Belanger e coll. hanno riportato su 728 ragazzi (età <12 anni) asmatici sintomatici o in terapia di mantenimento da almeno un anno, che livelli di NO_2 25 ppb (presenti nelle case con riscaldamento a gas) sono significativamente associati con sintomi respiratori (sibili, respiro corto, sensazione di oppressione toracica) [29]. A dimostrazione che interventi di modifica della fonte di riscaldamento sono benefici per la salute dei bambini asmatici è stato riportato un miglioramento dei sintomi (tosse notturna e sibili durante l'inverno) nei residenti in case con riscaldamento elettrico rispetto a quelli abitanti in case con riscaldamento a gas [30]. Gli effetti a lungo termine da esposizione ad elevati livelli di NO_2 comprendono: aumentata incidenza di patologie respiratorie ed aumentata suscettibilità ad infezioni virali e batteriche.

Biossido di zolfo (SO_2)

L'anidride solforosa (SO_2) è un gas che si forma per ossidazione dello zolfo nel corso dei processi di combustione. Le principali fonti di emissione derivano dalla combustione di combustibili fossili (gasolio, olio combustibile, cherosene, carbone), processi metallurgici, lavorazione di materie plastiche e carta, desolforazione di gas naturali e dei rifiuti; il contributo del traffico veicolare risulta adesso essere basso poiché da qualche anno il gasolio per autotrazione possiede ormai un bassissimo contenuto di zolfo.

Per quanto riguarda gli effetti sulla salute umana, tale gas, anche a piccole dosi, è molto irritante per gli occhi e le vie respiratorie. L'esposizione ad alte concentrazioni può indurre riniti, tracheiti, bronchiti, broncocostrizione e difficoltà respiratoria nei soggetti asmatici. E' stato infatti osservato in bambini con asma un maggior rischio di riacutizzazioni, associato ad un deterioramento della funzione respiratoria, per aumenti di $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di SO_2 [31]. Tra gli effetti a lungo termine, possono essere inclusi alterazioni della funzione polmonare, bronchite cronica, asma, enfisema.

Ozono (O_3)

L'ozono è un tipico inquinante secondario che si forma nell'atmosfera a seguito di reazioni fotochimiche di inquinanti precursori prodotti dai processi di combustione (NO_x , idrocarburi, aldeidi). Le reazioni fotochimiche che comportano la produzione di ozono sono influenzate da variabili meteorologiche come intensità della radiazione solare, temperatura, velocità e direzione del vento. Infatti, i livelli di ozono tendono ad aumentare quando non c'è vento, il sole splende e la temperatura è alta. Durante il giorno tali livelli sono bassi al mattino, raggiungono il massimo nelle ore pomeridiane e si riducono progressivamente nelle ore serali, con la diminuzione della radiazione solare.

Per quanto riguarda i danni alla salute, l' O_3 costituisce un importante fattore di rischio per l'apparato respiratorio, in quanto attraverso meccanismi di tossicità da stress ossidativo induce un danno istopatologico e funzionale del polmone con irritazione ed infiammazione delle vie aeree [32]. Gli effetti acuti includono infatti: secchezza del naso e della gola, aumento della produzione di muco, tosse, riniti, faringiti, bronchiti, iperreattività bronchiale, diminuzione della funzione polmonare. Le conseguenze a lungo termine includono asma, fibrosi polmonare, edema polmonare.

Particolato (PM)

Il particolato sospeso è un gruppo estremamente eterogeneo di sostanze la cui origine può essere primaria (emesse come tali) o secondaria (da una serie di reazioni fisiche e chimiche). In particolare, è detto "primario" quando le particelle provengono da traffico, lavorazioni con combustibili (carbone, petrolio, legno, rifiuti domestici e prodotti agricoli) e da processi industriali (cementifici, fonderie e miniere) e sono emesse direttamente nell'atmosfera. Il particolato è detto "secondario" quando le particelle originano da processi di trasformazione chimica e di condensazione delle sostanze gassose primarie (solfati e nitrati).

Le principali fonti di particolato nelle aree urbane sono rappresentate dal traffico (emissioni di motori diesel e ciclomotori, usura degli pneumatici e dei materiali di attrito). Le sorgenti naturali

invece sono costituite principalmente da aerosol marino, aerosol biogenico, incendi boschivi, erosione del suolo, emissioni vulcaniche. La composizione chimica delle particelle è quindi estremamente variabile e dipende dalla fonte, dalla stagione e dal clima.

Il rischio sanitario legato alle sostanze presenti in forma di particelle sospese nell'aria dipende non solo dalla loro concentrazione e della composizione chimica ma anche dalla dimensione delle particelle stesse. Le particelle più grandi (PM₁₀) raggiungono le vie aeree superiori e possono causare effetti di tipo irritativo; quelle più piccole (PM_{2.5}) costituiscono un pericolo maggiore per la salute umana in quanto si depositano nel tratto tracheobronchiale e possono causare broncocostrizione, riduzione della funzione respiratoria, asma. Dati pubblicati nei recenti studi europei GINI (*German Infant Nutritional Intervention Study*) e LISA (*Influences of Lifestyle Related Factors on the Human Immune System and Development of Allergies in Children*) hanno evidenziato che l'esposizione a PM_{2.5} rappresenta il principale fattore di rischio per bronchite asmatica, rinocongiuntivite e sensibilizzazione a pollini in bambini residenti a <50 metri da strade ad elevato traffico veicolare [33, 34]. In particolare, nei bambini asmatici l'esposizione al particolato può determinare aumentato rischio di bronchite, tosse e catarro cronici [35], riduzione della funzione polmonare [36] e peggioramento della flogosi a carico delle vie aeree [37].

L'ambiente *indoor* delle scuole

Un ambiente *indoor* di particolare interesse in età evolutiva è costituito dalle scuole, dove i bambini trascorrono la maggior parte del loro tempo e gli inquinanti possono raggiungere concentrazioni molto elevate. Gli ambienti scolastici rappresentano infatti luoghi ad alta densità di popolazione in cui possono essere introdotte diverse tipologie di allergeni che possono permanere a lungo se non si interviene con una bonifica ambientale adeguata [6]. In Europa lo studio pilota HESE (*Health Effects of School Environment*) [38] e lo studio SEARCH (*School Environment And Respiratory Health of Children*) [39] hanno valutato gli effetti dell'inquinamento scolastico sulla salute dei bambini. Nello studio HESE, eseguito in Svezia, Danimarca, Norvegia, Francia e Italia su più di 600 bambini (età media 10 anni) è stato evidenziato un rischio quasi 3 volte superiore di tosse secca notturna e rinite nei bambini esposti a concentrazioni di CO₂ >1000 ppm, standard per una buona qualità dell'aria *indoor* proposto dall'*American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers* (ASHRAE). Inoltre, si è evidenziata una minore pervietà nasale in bambini esposti in aula a livelli di PM₁₀ >50 µg/m³: tale limite proposto dall'*Environmental Protection Agency* (EPA) per esposizioni a lungo termine rappresenta attualmente il limite per esposizioni a

breve termine [38]. Analisi sui dati raccolti durante tale studio hanno anche suggerito un maggior rischio di tosse secca notturna nei bambini esposti in classe a livelli di muffe >300 cfu (*colony forming units*) per metro cubo d'aria, limite massimo suggerito dall'ASHRAE per una buona qualità dell'aria *indoor* [40]. Inoltre, nelle aule scolastiche, Marks e coll. hanno documentato che l'esposizione a bassi livelli di NOx, provenienti dai riscaldamenti a gas, è causa nei bambini atopici di un aumento dei sintomi respiratori [41]. Più recentemente l'Italia ha preso parte ad un nuovo progetto multicentrico sostenuto dall'Unione Europea (SINPHONIE, *Schools Indoor Pollution and Health Observatory Network in Europe*) teso a migliorare la qualità dell'aria delle scuole materne e primarie, i cui dati non sono stati ancora oggetto di pubblicazione. Questo studio ha valutato 114 scuole frequentate da 5.175 bambini (264 in scuole dell'infanzia) e 1.223 insegnanti in 54 città di 23 Paesi europei. Per quanto concerne il contesto nazionale italiano, nel 2011 il Ministero della Salute ha pubblicato le Linee Guida per la prevenzione dei fattori di rischio *indoor* per l'asma e le allergie nelle scuole (GURI n. 9, January 13, 2011) e ha supportato un progetto nazionale multicentrico (CCM 2010, *Esposizione ad inquinanti indoor: linee guida per la valutazione dei fattori di rischio in ambiente scolastico e definizione delle misure per la tutela della salute respiratoria degli scolari e degli adolescenti*) volto all'implementazione delle linee guida già vigenti in tema di valutazione dei fattori di rischio presenti negli ambienti scolastici e all'identificazione di misure atte a proteggere la salute respiratoria di bambini e adolescenti.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Studi epidemiologici condotti in Sicilia hanno confermato un'elevata prevalenza di malattie respiratorie. Pur essendo stato dimostrato un ruolo causale degli inquinanti *outdoor* nella patogenesi di tali disturbi, tuttavia sono disponibili solo pochi studi che valutano l'impatto legato all'esposizione ad inquinanti *indoor* nell'ambito di grandi centri urbani [42]. Poichè in Sicilia coesistono aree rurali ed aree industrializzate è di grande interesse valutare l'impatto degli inquinanti *indoor* sulla salute delle popolazioni più suscettibili, bambini e adolescenti, nei due ambienti rurale ed industriale.

Obiettivo dello studio è quello di valutare l'effetto dell'esposizione ad inquinanti *indoor* sui gruppi di popolazione vulnerabili, al fine di esplorare la relazione tra concentrazioni di inquinanti e le ricadute sulla salute respiratoria.

METODI

Il Progetto è stato condotto in quattro località afferenti al Distretto Sanitario di Gela, nella provincia di Caltanissetta (Figura 1) (Gela, 77.000 abitanti – Figura 2 –; Niscemi, 26.000 abitanti – Figura 3; Mazzarino, 11.800 abitanti – Figura 4 –; Butera, 4.900 abitanti – Figura 5–). Niscemi, Mazzarino e Butera rappresentano l’Area Rurale e distano rispettivamente 15 km, 27 km e 16 km da Gela, sede del complesso del Petrolchimico.



Figura 1 – Il Distretto Sanitario di Gela e le città di Gela, Niscemi, Mazzarino e Butera (Area Rurale)

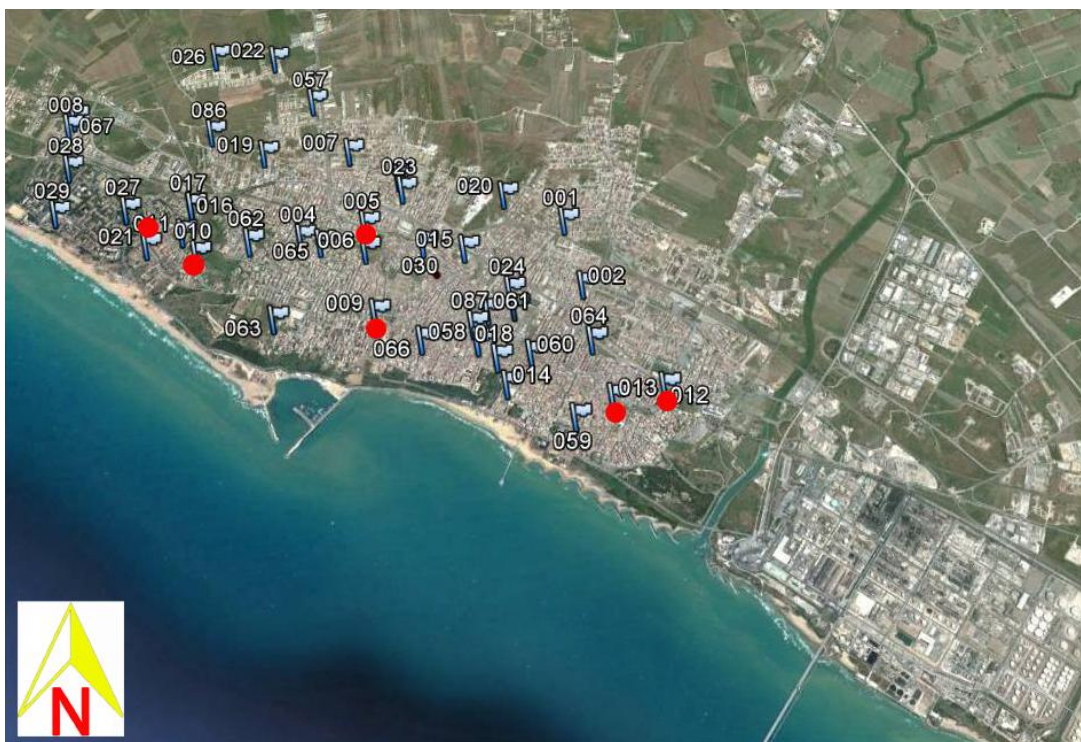


Figura 2 –Dettaglio della città di Gela. A Sud-Est, oltre il fiume Gela, si colloca il complesso del Petrolchimico. Circoli rossi: scuole coinvolte nello studio. Bandiere azzurre: abitazioni selezionate per la valutazione ambientale

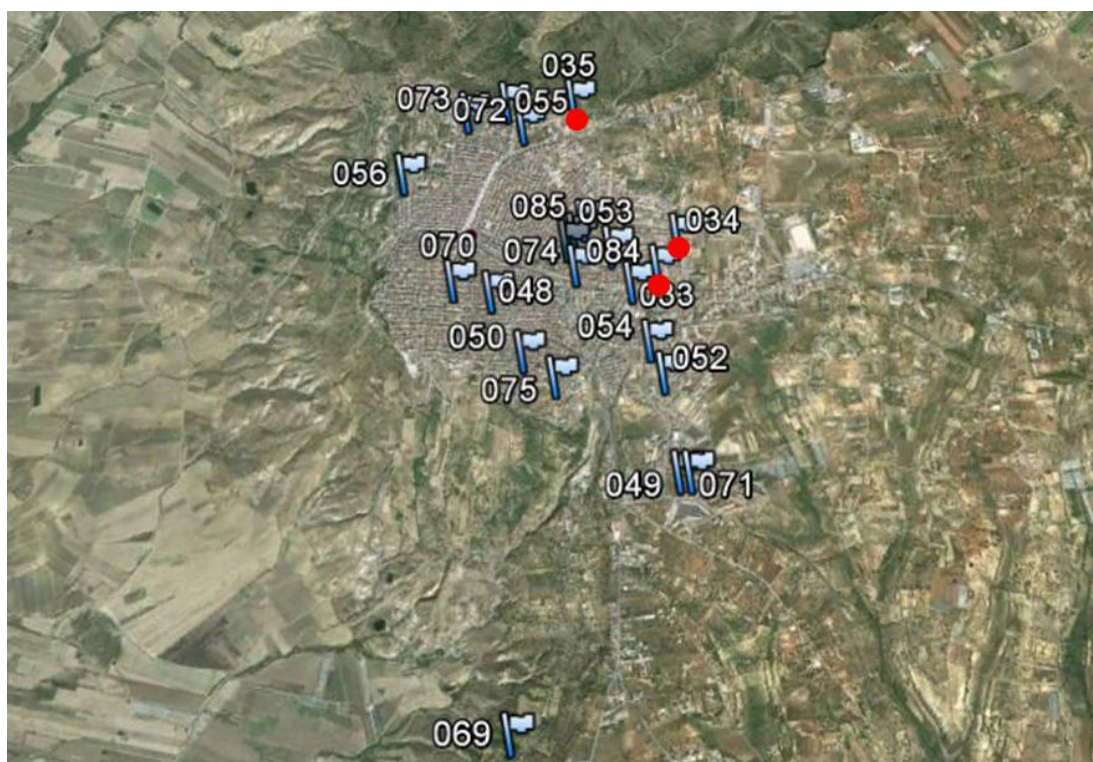


Figura 3– Dettaglio della città di Niscemi. Circoli rossi: scuole coinvolte nello studio. Bandiere azzurre: abitazioni selezionate per la valutazione ambientale

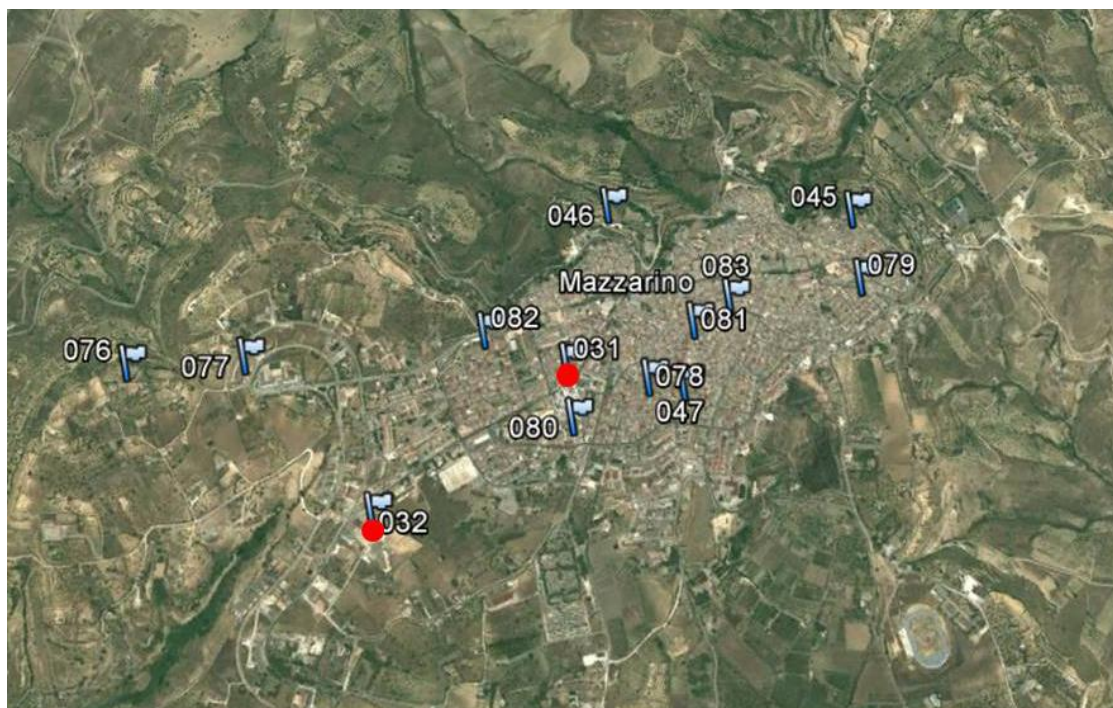


Figura 4– Dettaglio della città di Mazzarino. Circoli rossi: scuole coinvolte nello studio. Bandiere azzurre: abitazioni selezionate per la valutazione ambientale



Figura 5 – La città di Butera. Circoli rossi: scuole coinvolte nello studio. Bandiere azzurre: abitazioni selezionate per la valutazione ambientale

Di seguito sono indicate le fasi di articolazione del progetto.

Prima fase: selezione delle scuole e delle aule; distribuzione dei questionari ad alunni e genitori.

Selezione delle scuole

Tutte le 11 scuole secondarie di primo grado di Gela (6), Niscemi (2), Mazzarino (2) e Butera (1) sono state selezionate per l'indagine epidemiologica.

Selezione delle aule

Sono state selezionate tre aule per ciascuna scuola:

- Il PM_{2.5} *indoor* è stato misurato con l'ausilio di campionatori per l'analisi gravimetrica attivi per 48 ore. La stessa analisi è stata condotta all'esterno dell'edificio scolastico nel medesimo periodo. Contestualmente sono state monitorate le concentrazioni *indoor* e *outdoor* di anidride solforosa (SO₂), biossido di azoto (NO₂) e ozono (O₃).
- Distribuzione agli alunni di questionari integrati (modificati sulla base del questionario ISAAC) su: caratteristiche dell'ambiente domestico, stile di vita, salute respiratoria.

Sono state distribuite 3.796 richieste per il consenso informato alle famiglie degli alunni e a 1326 di questi è stato somministrato un questionario durante le ore scolastiche.

- Distribuzione dei questionari per i genitori degli alunni

Ai 1.326 studenti partecipanti all'indagine sono stati distribuiti i questionari per i propri genitori: 1.191 (89.8%) sono stati completati e restituiti.

Seconda fase: valutazione clinica e dell'ambiente domestico

Selezione di "casi" e "controlli" per la valutazione clinica

Sulla base del questionario compilato dai genitori (presenza/assenza di sintomi legati a disturbi respiratori allergici) sono stati selezionati 112 "casi" e 108 "controlli" (52 "casi" e 57 "controlli" a Gela, 60 "casi" e 51 "controlli" a Niscemi, Mazzarino e Butera) per la valutazione clinica. 220 bambini hanno quindi eseguito le indagini cliniche e strumentali di seguito indicate:

- Spirometria
- *Skin prick tests*
- FeNO orale
- Rinometria acustica
- Dosaggio IgE totali e specifiche

Spirometria basale (curva flusso/volume)

La spirometria è stata eseguita con spirometro portatile microQuark USB (COSMED). L'accettabilità e la riproducibilità del volume espiratorio massimo al primo secondo (FEV₁) e della capacità vitale forzata (FVC) sono state valutate in accordo con le linee guida della *European Respiratory Society/American Thoracic Society* per la standardizzazione della spirometria [43]. Sono stati riportati il FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, PEF, FEF₂₅₋₇₅ in valore assoluto e come percentuale del teorico. I valori predetti sono stati calcolati in accordo alle recenti indicazioni della *European Respiratory Society Global Lung Function Initiative* [44].

Prove allergiche cutanee

La presenza di sensibilizzazione nei soggetti nel campione in studio è stata testata tramite prove allergiche cutanee (*Skin Prick Test*, *SPT*), eseguite sulla base delle raccomandazioni dell'EAACI [45] con un gruppo standard di allergeni: *Dermatophagoides*, *Alternaria*, *Parietaria*, Graminacee, *Olea*, *Blattella Germanica*, peli e forfora di cane e gatto, controllo positivo (istamina 1%) e negativo (soluzione fisiologica) (ALK Abellò, Milano, Italia). La lettura è stata eseguita dopo 15 minuti: una reazione è stata considerata positiva se il diametro medio del pomfo (calcolato come il diametro massimo più il suo ortogonale diviso 2) era ≥ 3 mm, dopo la sottrazione del diametro medio dell'eventuale reazione al controllo negativo. La presenza di sensibilizzazione allergica è stata definita come presenza di almeno un test cutaneo positivo.

Misurazione della frazione orale di ossido nitrico

E' stato utilizzato l'analizzatore portatile di ossido nitrico (NO) esalato NIOX MINO (Aerocrine) che permette la valutazione dell'NO nel gas espirato in ppb (parti per miliardo; valori normali: <15 ppb nei bambini, <20 ppb negli adulti). Il test è stato eseguito in accordo con le linee guida della *European Respiratory Society/American Thoracic Society* per la standardizzazione della misurazione del FeNO [46].

Rinometria acustica

La rinometria acustica permette di definire con precisione la sezione trasversa minima (*Minimum Cross-sectional Area*, MCA) di ogni narice analizzando la riflessione del suono all'interno delle cavità nasali. Le misurazioni sono state effettuate mediante lo strumento GJ Electronic (Skanderborg, Denmark), con il soggetto in posizione seduta. La sezione trasversa minima di ogni narice è stata misurata ad una distanza di 0–22 mm (MCA anteriore) e 23–54 mm (MCA posteriore)

dall'apertura del naso [47]. Sono stati calcolati i valori medi di tre misurazioni successive eseguite in ciascuna narice. I dati presentati derivano dalla somma dei valori registrati per la narice destra e per la narice sinistra.

Dosaggio IgE totali e specifiche

Per definire i differenti pattern di sensibilizzazione allergica si è proceduto al dosaggio delle IgE totali e specifiche su sangue periferico mediante un saggio immunoenzimatico in cui gli allergeni per la ricerca delle IgE specifiche sono legati covalentemente a dischetti di cellulosa (RIDASCREEN® Allergy ELISA).

Selezione delle abitazioni per la valutazione degli inquinanti *indoor*

Tra i bambini sottoposti alla valutazione clinica, sono stati selezionati 36 “casi” (18 a Gela, 18 a Niscemi, Mazzarino e Butera) e 36 “controlli” (18 a Gela, 18 a Niscemi, Mazzarino e Butera) per le seguenti valutazioni ambientali:

- in ogni abitazione il PM_{2.5} *indoor* e *outdoor* è stato misurato con l'ausilio di campionatori per l'analisi gravimetrica (Silent Sampler, FAI Instruments Srl, Fonte Nuova, Italia). In particolare, così come nelle tre aule individuate in ciascuna scuola, nelle case selezionate, sono stati collocati campionatori per l'analisi gravimetrica del PM_{2.5}, mantenuti attivi per 48 ore, nel soggiorno e all'esterno dell'abitazione. In ogni campionatore è stato montato un filtro in Teflon di 47 mm che è stato successivamente sottoposto ad analisi chimiche per la determinazione del contenuto in metalli mediante le tecniche ICP-OES (*inductively coupled plasma optical emission spectrometry*) e ICP-MS (*inductively coupled plasma mass spectrometry*). Contestualmente, anche nelle case come già nelle scuole, si è proceduto alla misurazione delle concentrazioni *indoor* e *outdoor* di anidride solforosa (SO₂), biossido di azoto (NO₂) e ozono (O₃) mediante l'utilizzo di un singolo strumento (Aeroqual Ltd., Mount Eden, Auckland, New Zealand) mantenuto attivo per 48 ore.
- nelle case selezionate si è proceduto, secondo protocollo standardizzato, all'aspirazione di campioni di polvere per la determinazione dei livelli *indoor* di endotossina (lipopolisaccaride, LPS), mediante tecnica LAL (*Limulus Amebocyte Lysate*), e di alcuni allergeni (Der p 1, Fel d1, Phl p5, Alt a1), mediante tecnica ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). La stessa procedura è stata applicata nelle tre aule individuate in ciascuna scuola; in questi ambienti il campionamento della polvere è stato eseguito in due tempi, prima (F1) e dopo le lezioni (F2).

Nella **Tabella 3** sono riassunte le fasi operative del progetto.

Tutte le scuole secondarie di primo grado del Distretto Sanitario di Gela: Gela (GE), Butera (BU), Mazzarino (MZ) e Niscemi (NI)
1. Mattei (GE)
2. Romagnoli (GE)
3. Quasimodo (GE)
4. Verga (GE)
5. P. Emiliani Giudici (GE)
6. S. Francesco (GE)
7. Gori (BU)
8. Pascoli (MZ)
9. Capuana (MZ)
10. Manzoni (NI)
11. Verga (Struttura principale, NI)
12. Verga (Succursale, NI)
Selezione delle 3 aule per ogni scuola per la valutazione ambientale
Distribuzione del consenso informato nelle scuole
Somministrazione del questionario a 1.200 studenti e distribuzione del questionario per i genitori
Raccolta del questionario compilato dai genitori
Selezione di 100 “casi” e 100 “controlli” per la valutazione clinica
Selezione di 72 abitazioni per la valutazione ambientale

Tabella 4. Distribuzione del questionario per gli studenti

Questionario studenti			
	Totale	M	F
	N=1326	N=669	N=657
Gela (N)	661	332	329
Rural (N)	665	337	328
NI (N)	355	177	178
MZ (N)	186	97	89
BU (N)	124	63	61

RISULTATI

Questionari compilati dagli studenti

A 1326 studenti, durante le ore scolastiche, è stato somministrato un questionario integrato su: caratteristiche dell'ambiente domestico, stile di vita, salute respiratoria (Tabella 4).

Nelle tabelle seguenti sono presentati i risultati delle analisi condotte sui questionari compilati dagli studenti a scuola. I dati sono presentati come tassi di prevalenza (%) per le variabili categoriche e come medie per le variabili continue; le differenze tra le variabili categoriche sono state analizzate mediante test χ^2 , quelle tra le variabili continue mediante il test U di Mann-Whitney per dati distribuiti non normalmente.

In Tabella 5 sono presentati i principali disturbi respiratori allergici riportati dagli studenti; si evidenziano differenze significative nella prevalenza di sintomi quali bruciore oculare, starnutazione, senso di ostruzione nasale, tosse secca, difficoltà respiratoria, maggiormente riportati a Gela piuttosto che nell'area rurale.

Tabella 5. Questionario studenti: disturbi respiratori e sintomi allergici

Disturbi respiratori e sintomi allergici	Sesso	Gela %	Area Rurale %	p
Asma nella vita	Totale	5,0	3,0	ns
	M	5,1	1,2	
	F	4,8	4,9	
Eczema	Totale	4,2	3,2	ns
	M	2,4	3,3	
	F	5,8	3,0	
Bruciore agli occhi	Totale	32,1	26,9	0,039
	M	27,4	36,8	
	F	26,9	35,3	
Starnuti	Totale	66,0	58,9	0,008
	M	64,7	58,7	
	F	67,2	59,1	
Naso chiuso	Totale	41,6	33,2	0,002
	M	44,3	32,9	
	F	38,9	33,5	
Tosse secca	Totale	22,8	14,9	0,0002
	M	21,7	12,2	
	F	24,0	17,7	
Difficoltà respiratoria	Totale	13,9	9,6	0,02
	M	12,9	6,5	
	F	14,9	12,8	
Difficoltà respiratoria con broncospasmo	Totale	4,8	3,7	ns
	M	2,7	2,7	
	F	7,0	4,9	

In Tabella 6 viene presentata la prevalenza di esposizione a fumo passivo a casa, a scuola e in altri luoghi riportata dagli studenti residenti a Gela e nell'area rurale.

Tabella 6. Questionario studenti: esposizione a fumo passivo (ETS)

Esposizione a fumo passivo (ETS)	Sesso	Gela %	Area Rurale %	<i>p</i>
ETS	Totale	73,5	71,3	ns
	M	76,5	72,1	
	F	70,5	70,4	
ETS a casa	Totale	9,7	11,5	ns
	M	6,9	8,9	
	F	12,5	14,0	
ETS a scuola	Totale	0,4	0,4	ns
	M	0,3	0,6	
	F	0,6	0,3	
ETS altri luoghi	Totale	8,8	11,9	ns
	M	8,1	12,5	
	F	9,4	11,3	

La Tabella 7 mostra i dati relativi alla percezione della qualità dell'aria *indoor* (IAQ) e *outdoor* (OAQ) da parte degli studenti di Gela e dell'area rurale; i risultati sono presentati come medie di valori di una scala VAS che va da 0 (qualità dell'aria estremamente scarsa) a 6 (qualità dell'aria estremamente buona). Differenze sono riportate nella percezione della qualità dell'aria sia *outdoor* che *indoor* con valori medi significativamente più bassi a Gela che nell'area rurale.

Tabella 7. Questionario studenti: percezione della qualità dell'aria *indoor* (IAQ) e *outdoor* (OAQ)

Percezione della qualità dell'aria	Sesso	Gela %	Area Rurale %	<i>p</i>
IAQ (media)	Totale	2,8	3,4	<0,0001
	M	2,9	3,5	
	F	2,8	3,3	
OAQ (media)	Totale	3,5	4,6	<0,0001
	M	3,6	4,7	
	F	3,5	4,4	

Tabella 8. Questionario genitori: disturbi respiratori e sintomi allergici

Disturbi respiratori e sintomi allergici	Sesso	Gela %	Area Rurale %	p
Sibili nella vita	Totale	24,9	22,3	ns
	M	28,9	25,2	
	F	20,9	19,4	
Sibili negli ultimi 12 mesi	Totale	6,6	8,2	ns
	M	7,7	9,7	
	F	5,4	6,7	
Sibili negli ultimi 30 giorni	Totale	2,9	1,7	ns
	M	3,0	2,7	
	F	2,7	0,7	
Broncospasmo da esercizio fisico negli ultimi 12 mesi	Totale	3,0	1,8	ns
	M	3,7	1,3	
	F	2,3	2,3	
Tosse notturna	Totale	33,5	29,6	ns
	M	29,3	30,0	
	F	37,7	29,4	
Diagnosi di asma	Totale	9,7	5,4	0,005
	M	12,1	6,7	
	F	7,1	4,0	
Farmaci per asma negli ultimi 12 mesi	Totale	6,7	3,0	0,003
	M	9,4	4,4	
	F	4,0	1,7	
Farmaci per asma negli ultimi 3 mesi	Totale	4,4	1,0	0,0003
	M	6,4	1,7	
	F	2,3	0,3	
Attacchi di asma a scuola	Totale	2,2	1,0	ns
	M	2,3	0,7	
	F	2,0	1,3	
Rinite nella vita	Totale	38,7	27,8	<0,0001
	M	39,4	28,8	
	F	38,0	26,7	
Rinite negli ultimi 12 mesi	Totale	28,9	18,3	<0,0001
	M	30,0	18,4	
	F	27,9	18,0	
Rinocongiuntivite	Totale	15,3	9,7	0,003
	M	14,8	10,1	
	F	15,8	9,4	
Diagnosi di rinite	Totale	20,9	10,9	<0,0001
	M	22,5	10,7	
	F	19,2	11,0	
Naso che cola negli ultimi 3 mesi	Totale	14,5	9,2	0,004
	M	13,5	8,4	
	F	15,5	10,0	
Naso chiuso negli ultimi 3 mesi	Totale	12,6	11,6	ns
	M	10,1	10,4	
	F	15,1	12,7	
Eczema nella vita	Totale	9,9	9,9	ns
	M	9,4	9,7	
	F	10,4	10,0	
Eczema negli ultimi 3 mesi	Totale	2,7	4,2	ns
	M	2,3	4,4	
	F	3,0	4,0	

Nella Tabella 8 e nella Tabella 9 sono presentati i risultati delle analisi condotte sui questionari compilati dai genitori. I dati sono presentati come tassi di prevalenza (%) per le variabili categoriche e come medie per le variabili continue; le differenze tra le variabili categoriche sono state analizzate mediante test χ^2 , quelle tra le variabili continue mediante il test U di Mann-Whitney per dati distribuiti non normalmente.

In Tabella 8 sono presentati i principali disturbi respiratori allergici riportati dai genitori degli studenti; differenze significative emergono nella prevalenza di diagnosi e sintomi di asma e rinite, maggiori tra gli studenti di Gela piuttosto che tra quelli residenti nell'area rurale.

In Tabella 9 viene presentata la prevalenza di esposizione a fumo passivo durante la gravidanza, nel primo anno di vita e negli ultimi dodici mesi a casa, riportata dai genitori degli studenti residenti a Gela e nell'area rurale. Differenze significative si evidenziano per la sola esposizione a fumo "attuale" a casa, maggiore nell'area rurale, sia per i maschi che per le femmine.

Tabella 9. Questionario genitori: esposizione a fumo passivo (ETS)

Esposizione a fumo passivo	Sesso	Gela %	Area Rurale %	<i>p</i>
Esposizione a fumo nel primo anno di vita	Totale	13,6	14,9	ns
	M	12,1	13,7	
	F	15,1	16,0	
Esposizione a fumo materno durante la gravidanza	Totale	9,1	9,5	ns
	M	7,4	8,1	
	F	10,8	11,0	
Esposizione materna a fumo passivo durante la gravidanza	Totale	24,1	26,1	ns
	M	21,9	24,5	
	F	26,2	27,7	
Esposizione a fumo attuale a casa	Totale	17,6	23,8	0,008
	M	15,0	23,3	
	F	20,1	24,3	

In Tabella 10 sono presentati i principali fattori di rischio per disturbi respiratori derivati dal questionario compilato dai genitori e condizionati per sesso e zona di residenza. Gli studenti di Gela presentano maggiore prevalenza di bronchite asmatica nei primi due anni di vita, maggiore esposizione attuale ad animali domestici ed a traffico intenso nella zona di residenza. Gli studenti che risiedono nell'area rurale presentano un livello più basso di istruzione nei genitori ed una maggiore prevalenza di esposizione a fumo passivo "attuale" a casa.

Tabella 10. Fattori di rischio per disturbi respiratori

Fattori di rischio	Sesso	Gela %	Area Rurale %	<i>p</i>
Livello di istruzione della madre >8 anni	Totale	51,6	36,7	<0,0001
	M	55,3	35,5	
	F	47,9	37,9	
Livello di istruzione del padre >8 anni	Totale	52,8	38,9	<0,0001
	M	56,0	35,0	
	F	49,6	42,8	
Bronchite asmatica nei primi 2 anni di vita	Totale	8,7	4,3	0,002
	M	12,1	13,7	
	F	15,1	16,0	
Esposizione a fumo materno durante la gravidanza	Totale	9,1	9,5	ns
	M	7,4	8,1	
	F	10,8	11,0	
Esposizione a fumo nel primo anno di vita	Totale	13,6	14,9	ns
	M	12,1	13,7	
	F	15,1	16,0	
Esposizione a fumo attuale a casa	Totale	17,6	23,8	0,008
	M	15,0	23,3	
	F	20,1	24,3	
Esposizione attuale ad animali domestici	Totale	24,9	16,8	0,0007
	M	27,0	19,2	
	F	22,8	14,4	
Esposizione attuale a muffa/umidità	Totale	12,3	11,4	ns
	M	12,8	13,7	
	F	11,8	9,0	
Abitazione vicina a strade ad intenso traffico veicolare	Totale	31,2	17,4	<0,0001
	M	31,9	17,6	
	F	30,5	17,2	

In Tabella 11 viene riportato un modello di logistica multipla che valuta l'effetto della zona di residenza sul rischio di avere disturbi respiratori. In particolare, vivere a Gela piuttosto che a Butera (zona di riferimento) comporterebbe un rischio tre volte maggiore di avere una diagnosi di asma.

Tabella 11. Regressione logistica per “Diagnosi di asma” basata sugli effetti mediati dal luogo di residenza e corretta per fattori confondenti.

	OR	95% Lower	95% Upper
Sesso (Ref. F)	1.884	1.154	3.077
Familiarità per atopia	1.266	0.777	2,062
ETS	0.905	0.476	1.719
Muffa/umidità	2.423	1.338	4.385
Livello socioeconomico	1.168	0.699	1.951
Rinite	3.278	2.018	5.323
MZ (Ref. BU)	1.469	0.351	6.147
NI (Ref. BU)	2.328	0.652	8.317
GE (Ref. BU)	3.555	1.070	11.813

Valutazione clinica

Sulla base del questionario compilato dai genitori (presenza/assenza di sintomi legati a disturbi respiratori allergici) sono stati selezionati 112 “casi” e 108 “controlli” (52 “casi” e 57 “controlli” a Gela, 60 “casi” e 51 “controlli” a Niscemi, Mazzarino e Butera) per la valutazione clinica (Tabella 12). 220 bambini hanno eseguito le seguenti indagini cliniche e strumentali: spirometria; definizione dello stato di atopia (*skin prick tests* e dosaggio IgE totali e specifiche), misure non invasive del livello di infiammazione a carico delle vie aeree (frazione di ossido nitrico esalato) e rinometria acustica.

Tabella 12. Distribuzione dei “casi” (n=112) e dei “controlli” (n=108) selezionati per la valutazione clinica.

	Casi		Controlli		Totale
	M	F	M	F	
GE	30	22	29	28	109
BU	8	2	6	12	28
MZ	10	6	6	7	29
NI	18	16	5	15	54
Totale	66	46	46	62	220

Le Tabelle 13 e 14 mostrano le principali misure spirometriche e il valore mediano della frazione di ossido nitrico esalato (FeNO), condizionatamente alle zone d'appartenenza sia per il gruppo dei Casi che dei Controlli. Differenze statisticamente significative si osservano rispettivamente per i valori di FVC, maggiori sia nei Casi che nei Controlli residenti nell'area rurale e per i valori di FeNO, più elevati nei Casi residenti a Gela.

Tabella 13. Valori spirometrici espressi come media (DS) nei Casi e nei Controlli

	Casi		<i>p</i>	Controlli		<i>p</i>
	Area Rurale	Gela		Area Rurale	Gela	
FEV₁ % pred	94.3 (13)	95.4 (10.0)	0.61	97.6 (12.2)	95.8 (12.1)	0.44
FVC % pred	92.4 (12.3)	91.2 (11.3)	0.07	95.4 (12.2)	91 (11.4)	0.03
FEF₂₅₋₇₅ % pred	94.6 (28.8)	89.9 (22.2)	0.26	96.5 (18.9)	100.1 (19.2)	0.32

Tabella 14. Mediana (IQR) dei valori di FeNO nei Casi e nei Controlli

FeNO orale ppb	Casi		<i>p</i>	Controlli		<i>p</i>
	Area Rurale	Gela		Area Rurale	Gela	
	12.0 (8.0-18.0)	19.5 (10.8)	0.005	11.0 (7.5-15)	11 (8-14.0)	0.94

La definizione dello stato atopico è stata ottenuta attraverso l'esecuzione degli *Skin Prick Test* e del dosaggio delle IgE totali e specifiche (Tabelle 15, 16 e 17).

Tabella 15. Definizione dello stato atopico mediante Skin Prick Test nei Casi e nei Controlli

	Casi		Controlli	
Atopia	Area Rurale	Gela	Area Rurale	Gela
No	29 (48%)	23 (45%)	35 (68%)	38 (67%)
Sì	32 (52%)	28 (55%)	16 (32%)	19 (33%)

Tabella 16. Livelli di IgE totali per zona in Casi e Controlli, mediana (IQR) e prevalenza di soggetti con livelli di IgE > 120 KU/L

	Casi		Controlli	
	Area Rurale	Gela	Area Rurale	Gela
IgE totali	73.6 (19.9-178.9)	58.50 (24.35-272.20)	70.00 (18.72-155.40)	23.5 (4.6-53.6)
IgE>120 KU/L	22 (36%)	21 (41%)	15 (30%)	6 (11%)

Tabella 17. Livelli di IgE specifiche in Casi e Controlli, mediana (IQR)

IgE Specifiche	Casi		Controlli	
	Area Rurale	Gela	Area Rurale	Gela
<i>Olea</i>	0.2(0.2-0.2)	0.2(0.3-0.5)	0.2(0.2-0.3)	0.2(0.2-0.3)
<i>Goldenrod Solidago Virgaurea</i>	0.2(0.2-0.3)	0.2(0.2-0.3)	0.2(0.2-0.2)	0.2(0.2-0.3)
<i>Parietaria</i>	0.2(0.2-0.3)	0.3(0.3-1.2)	0.2(0.2-0.2)	0.2(0.2-0.3)
<i>Gatto</i>	0.2(0.2-0.3)	0.2(0.3-0.5)	0.2(0.2-0.3)	0.2(0.2-0.3)
<i>Cane</i>	0.2(0.2-0.3)	0.2(0.2-0.3)	0.2(0.2-0.3)	0.2(0.2-0.3)
<i>Cladosporium herbarum</i>	0.2(0.2-0.2)	0.2(0.2-0.2)	0.2(0.2-0.2)	0.2(0.2-0.2)
<i>Alternaria</i>	0.2(0.2-0.2)	0.2(0.2-0.3)	0.2(0.2-0.3)	0.2(0.2-0.2)
<i>Dermatophagoides</i>	0.2(0.2-1.8)	12.1(0.4-53.6)	0.2(0.2-0.2)	0.2(0.2-0.3)

La Tabella 18 mostra i risultati delle misurazioni ottenute mediante la rinometria acustica, ovvero la sezione trasversa minima (MCA) di ogni narice. Sono stati calcolati i valori medi e mediani di tre misurazioni successive eseguite in ciascuna narice. I dati presentati derivano dalla somma dei valori registrati per la narice destra e per la narice sinistra.

Tabella 18. MCA anteriore e posteriore totali misurati mediante rinometria acustica in Casi e Controlli, media, mediana (IQR)

Rinometria acustica	Casi		Controlli	
	Area Rurale	Gela	Area Rurale	Gela
MCA Anteriore (media,mediana(IQR))	0.9,0.8 (0.4)	1.0,0.9 (0.4)	1.0,1.0 (0.4)	0.9,0.9 (0.3)
MCA Posteriore (media,mediana(IQR))	2.1,1.9 (1.0)	2.1,2.2 (1.0)	2.1,1.9 (0.9)	2.2,2.1 (0.8)

Valutazione ambientale

Valutazione degli inquinanti *indoor*

Di seguito sono riportati i risultati del monitoraggio eseguito al fine di identificare i principali inquinanti *indoor* presenti nelle scuole e nelle case selezionate per la valutazione ambientale.

Non sono state osservate differenze significative nella distribuzione della concentrazione *indoor* di PM_{2,5} nelle scuole e nelle abitazioni di Gela, Niscemi, Mazzarino e Butera (Figure 6, 7).

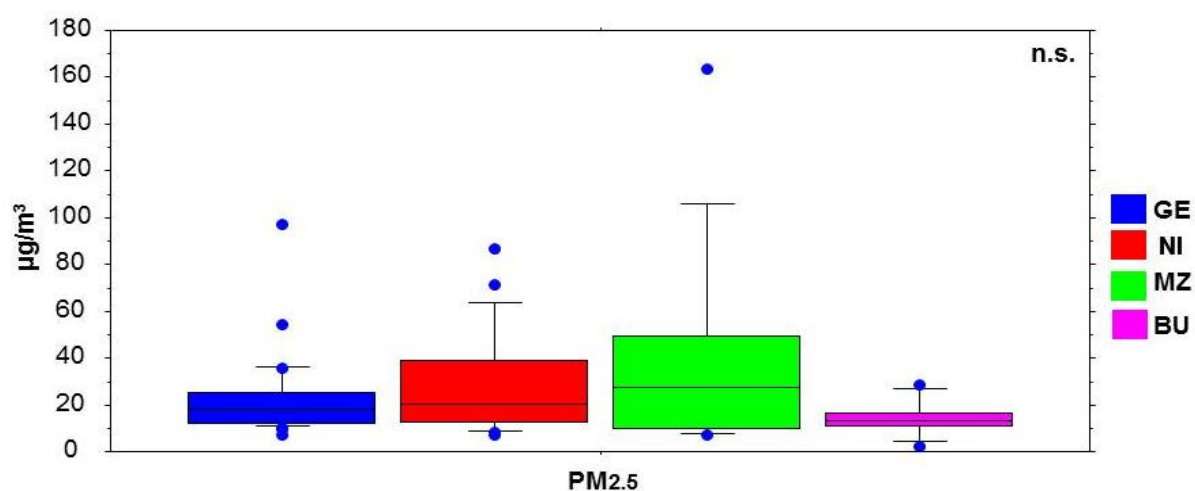


Figura 6. Distribuzione della concentrazione *indoor* di PM_{2.5} nelle abitazioni di residenza, a Gela, Niscemi, Mazzarino e Butera. Differenze non significative (Kruskal-Wallis test)

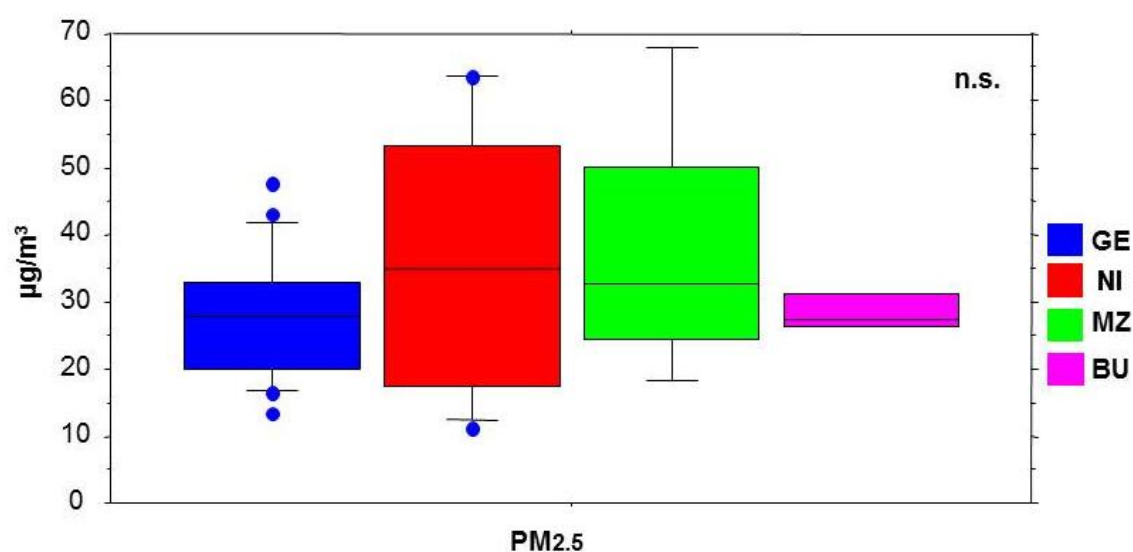


Figura 7. Distribuzione della concentrazione *indoor* di PM_{2.5} nelle scuole di Gela, Niscemi, Mazzarino e Butera. Differenze non significative (Kruskal-Wallis test)

La distribuzione della concentrazione *indoor* di NO₂ non differisce in maniera significativa nelle case di Gela, Niscemi, Mazzarino e Butera; differenze significative si osservano tuttavia per i valori di NO₂ misurati nelle scuole (Figure 8,9).

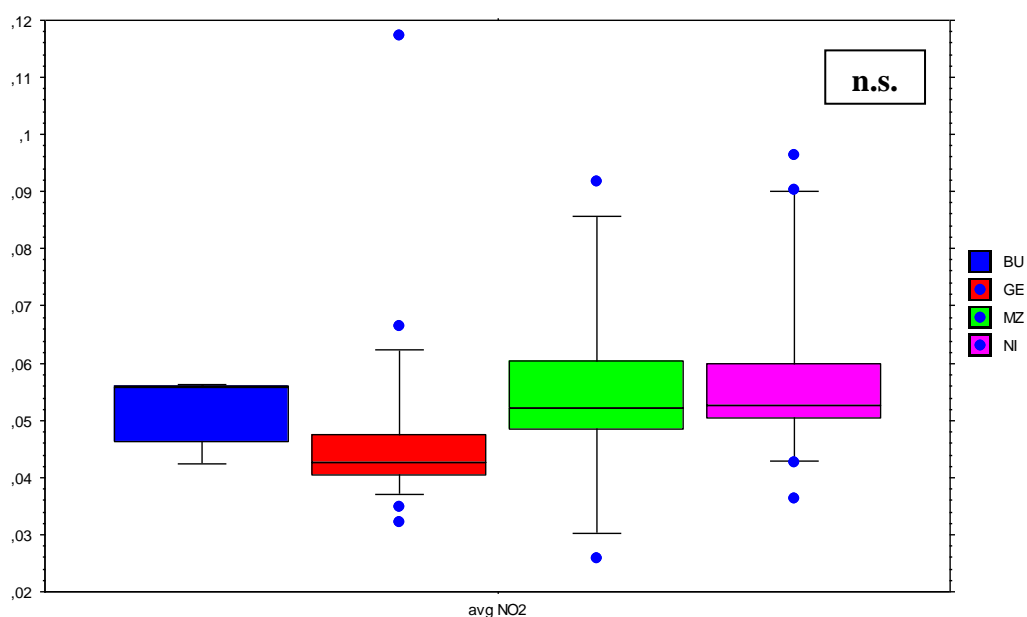


Figura 8. Distribuzione della concentrazione *indoor* di NO₂ nelle abitazioni di residenza, a Gela, Niscemi, Mazzarino e Butera. Differenze non significative (Kruskal-Wallis test)

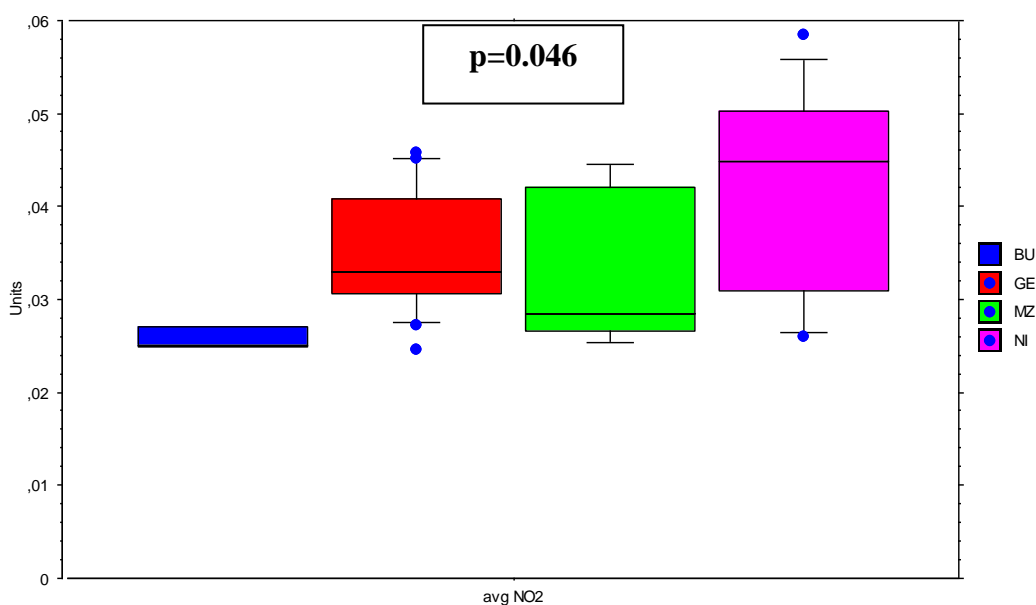


Figura 9. Distribuzione della concentrazione *indoor* di NO₂ nelle scuole di Gela, Niscemi, Mazzarino e Butera.

Relativamente alla distribuzione della concentrazione *indoor* di SO₂ non sono state osservate differenze significative nelle scuole e nelle abitazioni di Gela, Niscemi, Mazzarino e Butera (Figure 10, 11).

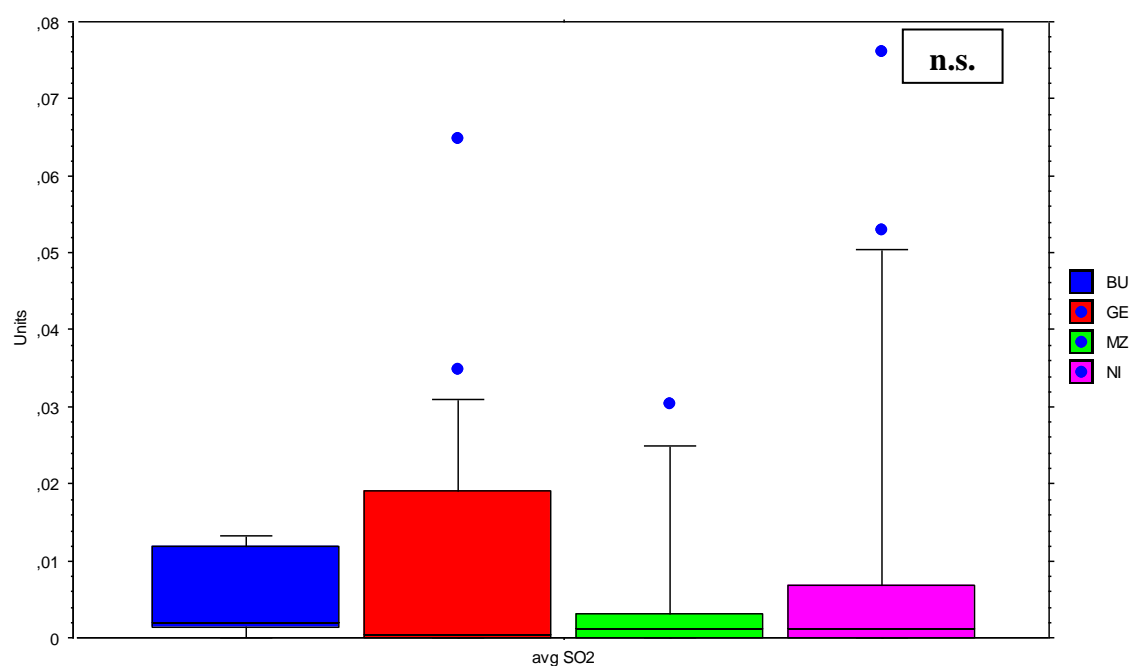


Figura 10. Distribuzione della concentrazione *indoor* di SO₂ nelle abitazioni di residenza, a Gela, Niscemi, Mazzarino e Butera. Differenze non significative (Kruskal-Wallis test)

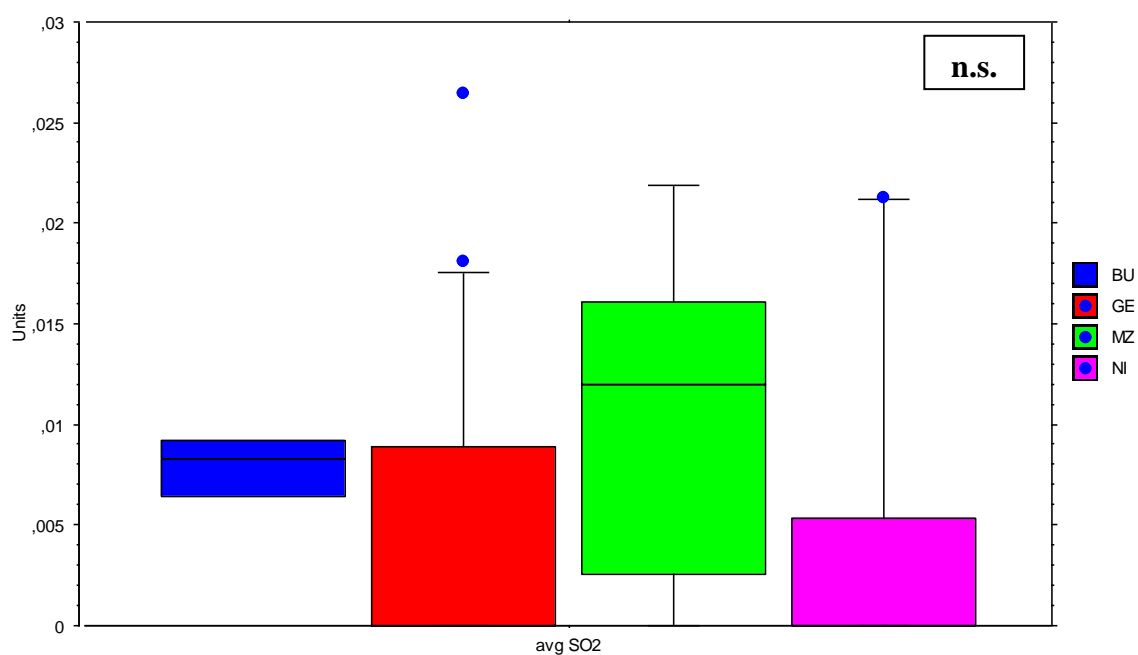


Figura 11. Distribuzione della concentrazione *indoor* di SO₂ nelle scuole di Gela, Niscemi, Mazzarino e Butera. Differenze non significative (Kruskal-Wallis test)

La distribuzione della concentrazione *indoor* di O₃ differisce in maniera significativa nelle case di Gela, Niscemi, Mazzarino e Butera; non si osservano differenze significative per i valori di O₃ misurati nelle scuole (Figure 12, 13).

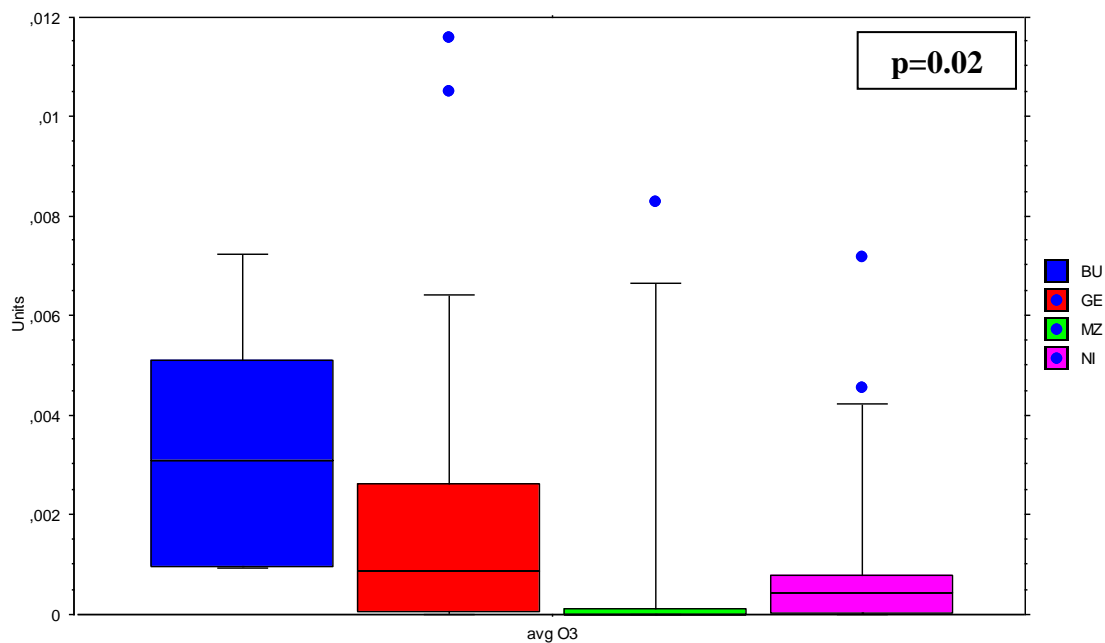


Figura 12. Distribuzione della concentrazione *indoor* di O₃ nelle abitazioni di residenza, a Gela, Niscemi, Mazzarino e Butera.

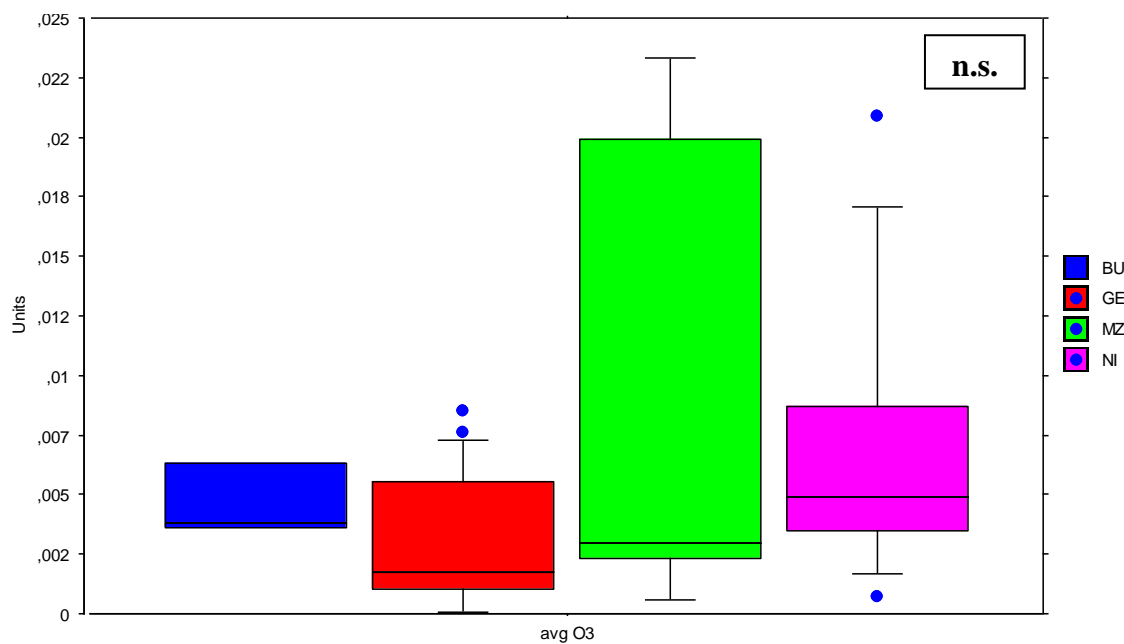


Figura 13. Distribuzione della concentrazione *indoor* di O₃ nelle scuole di Gela, Niscemi, Mazzarino e Butera. Differenze non significative (Kruskal-Wallis test)

Valutazione biochimica e immunologica

Di seguito sono riportati i risultati del monitoraggio ambientale eseguito per determinare i livelli *indoor* di endotossina (lipopolisaccaride, LPS) nonché di alcuni allergeni (Der p 1, Fel d 1, Phl p5, Alt a 1) nei campioni di polvere aspirati nelle scuole e nelle case selezionate per la valutazione ambientale. Nelle scuole il campionamento della polvere è stato eseguito in due tempi, prima (F1) e dopo le lezioni (F2).

Differenze sono state osservate nei livelli di LPS, significativamente più elevati nelle scuole che nelle case (Figura 14). La concentrazione di LPS nelle scuole è stata considerata come media dei risultati ottenuti nei tempi F1 e F2.

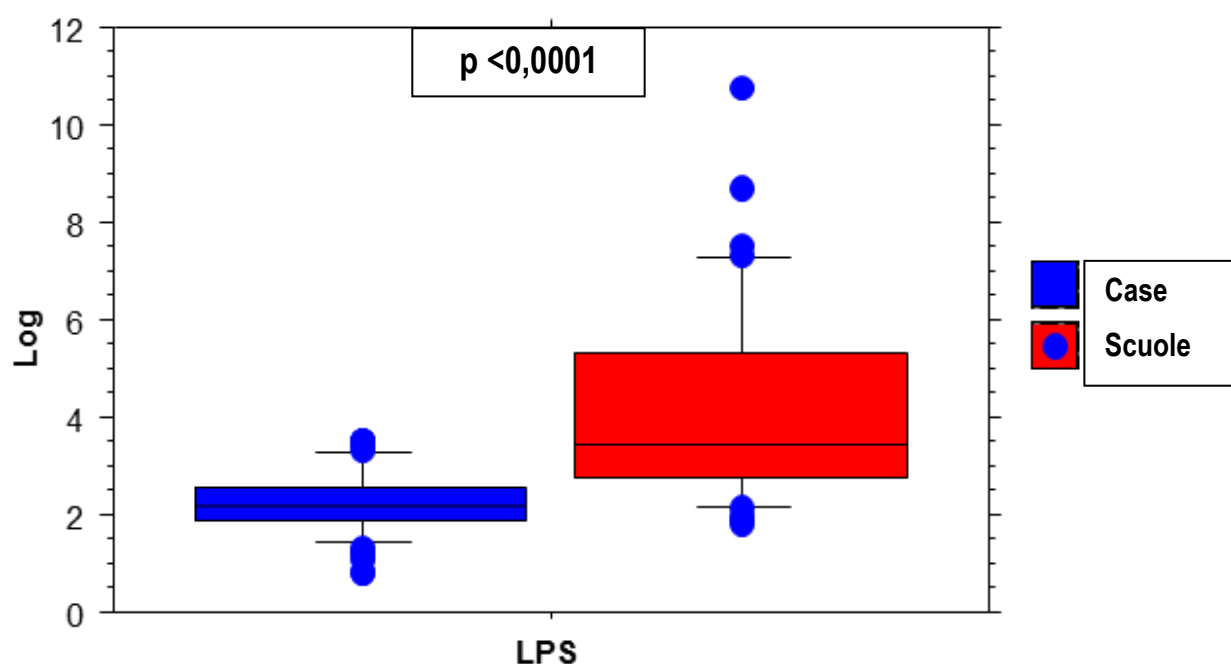


Figura 14. Concentrazione di LPS nelle case e nelle scuole

Analogamente, la concentrazione degli allergeni è stata considerata quale media dei risultati ottenuti dai campionamenti di polvere effettuati prima (F1) e dopo (F2) le lezioni. La Figura 15 mostra in particolare che i livelli dell'allergene Der p 1 sono significativamente più elevati nelle case piuttosto che nelle scuole.

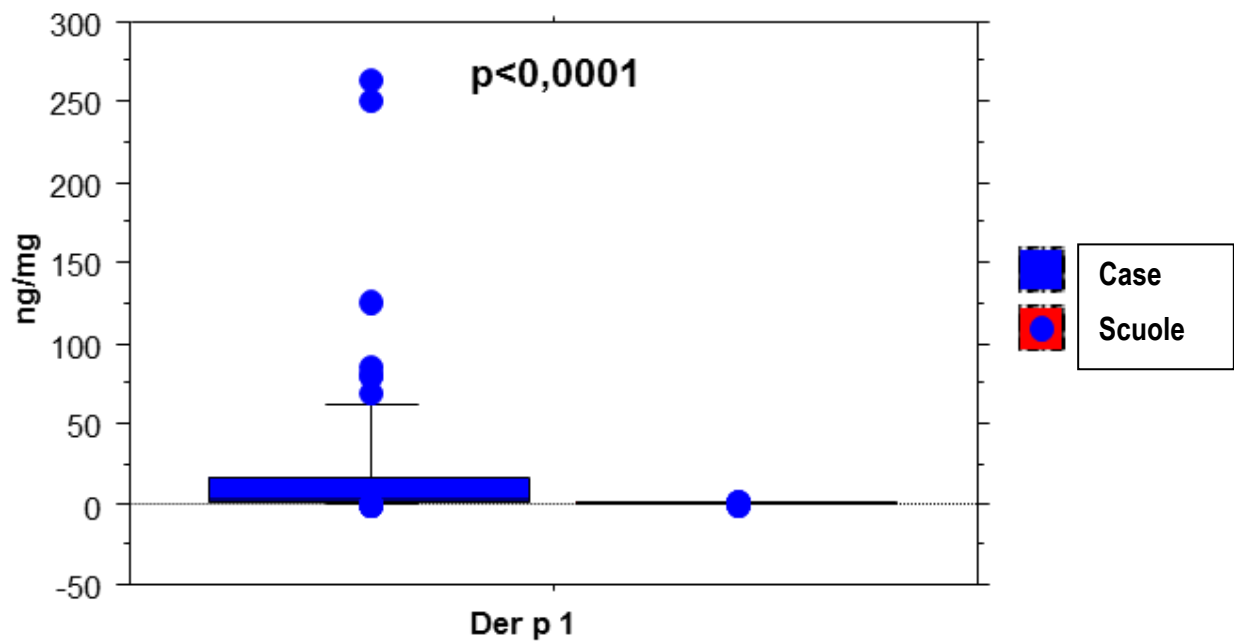


Figura 15. Concentrazione dell'allergene Der p 1 nelle case e nelle scuole

DISCUSSIONE

Obiettivo dello studio è quello di valutare l'effetto dell'esposizione ad inquinanti *indoor* sui gruppi di popolazione vulnerabili, al fine di esplorare la relazione tra concentrazioni di inquinanti e le ricadute sulla salute respiratoria.

Dall'analisi dei questionari compilati dagli studenti sono emerse differenze significative nella prevalenza di sintomi quali bruciore oculare, starnuti, senso di ostruzione nasale, tosse secca, difficoltà respiratoria, maggiormente riportati a Gela piuttosto che nell'area rurale. Differenze sono riportate inoltre nella percezione della qualità dell'aria sia *outdoor* che *indoor* con valori medi significativamente più bassi a Gela che nell'area rurale di confronto. Tale osservazione trova riscontro dall'analisi dei dati ottenuti dai questionari compilati dai genitori da cui si evincono differenze significative nella prevalenza di sintomi e diagnosi di rinite e asma, nonché nell'uso di farmaci per l'asma nell'anno e nel trimestre precedenti l'arruolamento nello studio, che sono risultati maggiori tra gli studenti di Gela piuttosto che tra quelli residenti nell'area rurale. Tali dati sono in accordo con altri risultati di indagini epidemiologiche condotte dal nostro gruppo di ricerca in aree urbane [42, 48]. Dall'analisi dei fattori di rischio per disturbi respiratori è emerso che gli studenti di Gela sono maggiormente esposti a fattori ambientali, quali, l'esposizione attuale ad animali domestici e a traffico intenso nella zona di residenza; gli studenti che risiedono nell'area rurale, invece, presentano esclusivamente una maggiore prevalenza di esposizione a fumo passivo "attuale" nell'ambiente domestico, dato non confermato dalle risposte fornite dagli studenti e verosimile *proxy* di un più basso livello sociale di appartenenza, in considerazione anche del livello più basso di istruzione nei genitori. Relativamente invece all'esposizione a fumo passivo durante la gravidanza e nel primo anno di vita, non sono state osservate differenze significative rispetto a quanto riportato dai genitori degli studenti residenti a Gela e nell'area rurale.

L'area di Gela, sede di un polo industriale di rilevanti dimensioni costituito da impianti di raffinazione ed estrazione del greggio e da stabilimenti petrolchimici, è interessata da decenni da un quadro ambientale complesso. I dati da questionario suggeriscono una maggiore compromissione della salute respiratoria nel campione di adolescenti residenti a Gela; in tal senso il modello di logistica multipla costruito per valutare l'effetto della zona di residenza sul rischio di avere disturbi respiratori ha mostrato che vivere a Gela piuttosto che a Butera (zona di riferimento) comporterebbe un rischio tre volte maggiore di avere una diagnosi di asma. Tali osservazioni concordano con quanto già riportato da uno studio condotto nella provincia di Gela che ha analizzato i ricoveri ospedalieri per il periodo 2001-2003, evidenziando un eccesso di ricoveri per asma nei bambini,

soprattutto nella fascia 0-4 anni, rispetto ai comuni limitrofi [49]. A fronte di tali osservazioni la valutazione clinica eseguita non ha mostrato tuttavia differenze significative eccetto che per i valori di FVC, maggiori sia nei Casi che nei Controlli residenti nell'area rurale e per i valori di FeNO, più elevati nei Casi residenti a Gela. Tale risultato concorda con quanto già riportato in letteratura, con riscontro di valori incrementati di FeNO in soggetti esposti ad inquinanti ambientali [50, 51]. A tale proposito, uno studio recentemente condotto in Sardegna ha riportato una maggiore prevalenza di disturbi respiratori nei bambini residenti in aree con più elevate concentrazioni di inquinanti per la presenza di impianti petrolchimici rispetto ad aree di confronto; in particolare è stato riscontrato un aumento dei sintomi di *wheezing*, una riduzione del FEV₁ ed un aumento del FeNO [52].

Il monitoraggio dei principali inquinanti *indoor* condotto negli edifici scolastici e negli ambienti domestici non ha mostrato differenze significative nel confronto area urbana vs area rurale, eccetto che per il riscontro di valori più elevati di NO₂ nelle scuole di Niscemi e di O₃ negli edifici domestici di Butera, verosimilmente da imputare, rispettivamente, all'importante contributo fornito dall'intensa urbanizzazione e dalle variabili meteorologiche della zona. I dati raccolti dalla rete di rilevamento della qualità dell'aria della Provincia di Gela hanno infatti evidenziato per alcuni inquinanti (SO₂, PM₁₀ e O₃), i cui limiti sono normati dalla legislazione nazionale (DM 60/02), superamenti da imputare all'importante contributo fornito dagli impianti industriali e dal traffico autoveicolare [53]. Infine, la valutazione biochimica e immunologica dei campioni di polvere aspirata negli edifici scolastici e domestici selezionati, ha evidenziato differenze nei livelli di LPS, significativamente più elevati nelle scuole che nelle case e nei livelli dell'allergene Der p 1 risultati significativamente più elevati nelle case piuttosto che nelle scuole. Tra i pochi studi pubblicati in letteratura, uno ha recentemente dimostrato che l'esposizione ad LPS negli edifici scolastici è associata positivamente con l'asma non atopico [54]. Il ruolo dell'endotossina nella patogenesi dell'asma e della sensibilizzazione allergica è tuttavia complesso e i dati finora disponibili sono contrastanti. Sembra infatti che l'esposizione a LPS possa indurre o prevenire la comparsa di *wheezing* in base a dose e tempo di esposizione, caratteristiche genetiche dell'individuo e presenza di patologie preesistenti, essendo tale influenza non necessariamente limitata all'esposizione nei primi anni di vita [27]. Ulteriori studi basati sull'esposizione nel contesto degli ambienti scolastici sono auspicabili al fine di meglio definire gli effetti di tale esposizione in età scolare e adolescenziale. D'altro canto la maggiore concentrazione di Der p1 nelle abitazioni piuttosto che nelle scuole trova riscontro con quanto già pubblicato in letteratura. La casa rappresenta il microambiente ideale per gli acari della polvere, in relazione alle condizioni ottimali di temperatura e umidità. Poiché l'esposizione e la sensibilizzazione a tale allergene rappresenta la causa principale

di asma e altri disturbi allergici, una sorveglianza attiva degli ambienti *indoor* potrebbe essere utile al fine di applicare misure igieniche e di controllo ambientale efficaci per ridurre i rischi da esposizione [18].

Il valore innovativo dello studio è l'aver valutato l'effetto dell'esposizione ad inquinanti su gruppi di popolazione vulnerabili nei diversi contesti posti a confronto, rurale ed industriale. La numerosità della popolazione studiata permette di ampliare le conoscenze nell'ambito dell'epidemiologia delle patologie respiratorie in età evolutiva, con particolare riferimento alle interazioni tra salute respiratoria ed ambiente. Innovativa è inoltre la scelta di studiare l'inquinamento degli ambienti *indoor*, il cui impatto sulla salute in età evolutiva è stato, ad oggi, solo parzialmente esplorato. Il limite principale dello studio è imputabile alla sua natura di studio osservazionale trasversale, laddove, verosimilmente, seguendo nel tempo la popolazione selezionata si potrebbero ottenere dati ancora più utili per definire l'impatto dell'inquinamento *indoor* sulla salute respiratoria in età evolutiva nel contesto di un quadro ambientale complesso quale è quello rappresentato dall'area di Gela e dei comuni limitrofi.

CONCLUSIONI

I risultati preliminari dello studio aggiungono nuove evidenze nell'ambito della ricerca scientifica volta allo studio degli effetti sulla salute respiratoria dell'inquinamento ambientale e rappresentano, nel contesto siciliano, dati originali in virtù della scelta di studiare l'impatto degli inquinanti *indoor* sulla salute delle popolazioni più suscettibili, come bambini e adolescenti, nei diversi contesti, rurale ed industriale. I dati raccolti nel corso della campagna permettono una valutazione effettiva dei fattori di rischio presenti negli ambienti *indoor* allo scopo di identificare misure di controllo ambientale efficaci atte a ridurre i rischi da esposizione e proteggere la salute respiratoria di bambini e adolescenti, anche attraverso una maggiore sensibilizzazione della classe medica, delle Istituzioni e dell'opinione pubblica sul tema ambiente e salute.

BIBLIOGRAFIA

1. La Grutta S. Esposizione ad inquinanti ambientali ed effetti sulla funzione polmonare ed asma in età pediatrica. *Rassegna di patologia dell'apparato respiratorio* 2009;**24**:2-11.
2. WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulphur dioxide. Global update 2005.
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/78638/E90038.pdf
3. Fifth Ministerial Conference on Environment and Health
<http://www.euro.who.int/en/home/conferences/fifth-ministerial-conference-on-environment-and-health>
4. GARD-I, La Qualità dell'aria nelle scuole e rischi per malattie respiratorie e allergiche. Quadro conoscitivo sulla situazione italiana e strategie di prevenzione.
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1892_allegato.pdf
5. Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2007-2008.
http://www.governo.it/GovernoInforma/Dossier/rapporto_sanitario/relazione.pdf
6. Platts-Mills TA. The role of indoor allergens in chronic allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;**119**:297-302.
7. Ferrante G, Simoni M, Cibella F, et al. Third-hand smoke exposure and health hazards in children. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2013;**79**:38-43.
8. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General, 2014.
<http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/index.html>
9. Silvestri M, Franchi S, Pistorio A, et al. Smoke Exposure, Wheezing, and Asthma Development: A Systematic Review and Meta-Analysis in Unselected Birth Cohorts. *Pediatr Pulmonol.* 2014 doi: 10.1002/ppul.23037. [Epub ahead of print]
10. Ferrante G, Antona R, Malizia V, et al. Smoke exposure as a risk factor for asthma in childhood: A review of current evidence. *Allergy Asthma Proc.* 2014;**35**:454-61.
11. Agabiti N, Mallone S, Forastiere F, et al. The impact of parental smoking on asthma and wheezing. SIDRIA Collaborative Group. Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente. *Epidemiology.* 1999;**10**:692-8.

12. Carlsten C, Brauer M, Dimich-Ward H, et al. Combined exposure to dog and indoor pollution: incident asthma in a high-risk birth cohort. *Eur Respir J*. 2011;**37**:324-330.
13. Vork KL BR, Blaisdell RJ. Developing asthma in childhood from exposure to secondhand tobacco smoke: insights from a meta-regression. *Environ Health Perspect*. 2007;**115**:1394-400.
14. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011;**377**:139-46.
15. Vianna EO, Gutierrez MR, Barbieri MA, et al. Respiratory effects of tobacco smoking among young adults. *Am J Med Sci*. 2008;**336**:44-9.
16. Platts-Mills TA, Vervloet D, Thomas WR, et al. Indoor allergens and asthma: report of the third International workshop. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;**100**:S2-24.
17. Arlian LG, Morgan MS. Biology, ecology, and prevalence of dust mites. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2003;**23**:443-68.
18. Brunetto B, Barletta B, Brescianini S, et al. Differences in the presence of allergens among several types of indoor environments. *Ann Ist Super Sanità*. 2009;**45**:409-414.
19. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, et al. Exposure to housedust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med*. 1990;**323**:502-7.
20. Wang J, Visness CM, Calatroni A, et al. Effect of environmental allergen sensitization on asthma morbidity in inner-city asthmatic children. *Clin Exp Allergy*. 2009;**39**:1381-9.
21. Celedon JC, Milton DK, Ramsey CD, et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;**120**:144-9.
22. Antova T, Pattenden S, Brunekreef B, et al. Exposure to indoor mould and children's respiratory health in the PATY study. *J Epidemiol Community Health*. 2008;**62**:708-14.
23. Belanger K, Beckett W, Triche E, et al. Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: association with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma. *Am J Epidemiol*. 2003;**158**:195-202.
24. Simoni M, Lombardi E, Berti G, et al. Mould/dampness exposure at home is associated with respiratory disorders in Italian children and adolescents: the SIDRIA-2 Study. *Occup Environ Med*. 2005;**62**:616-622.

25. Douwes J, van Strien R, Doekes G, et al. Does early indoor microbial exposure reduce the risk of asthma? The prevention and incidence of asthma and mite allergy birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;**117**:1067–73.
26. Bertelsen RJ, Carlsen KC, Carlsen KH, et al. Childhood asthma and early life exposure to indoor allergens, endotoxin and beta (1,3)-glucans. *Clin Exp Allergy*. 2010;**40**:307–16.
27. Carlsten C, Ferguson A, Dimich-Ward H, et al. Association between endotoxin and mite allergen exposure with asthma and specific sensitization at age 7 in high-risk children. *Pediatric Allergy Immunol*. 2011;**22**:320-326.
28. van Strien RT, Gent JF, Belanger K, et al. Exposure to NO₂ and nitrous acid and respiratory symptoms in the first year of life. *Epidemiology*. 2004;**15**:471–478
29. Belanger K, Gent JF, Triche EW. Association of indoor nitrogen dioxide exposure with respiratory symptoms in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;**173**:297-303.
30. Howden-Chapman P, Pierse N, Nicholls S, et al. Effects of improved home heating on asthma in community dwelling children: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;**337**:a1411.
31. Segala C, Fauroux B, Just J, et al. Short-term effect of winter air pollution on respiratory health of asthmatic children in Paris. *Eur Respir J*. 1998;**11**:677–685.
32. Bauer AK, Kleeberger SR. Genetic mechanisms of susceptibility to ozone-induced lung disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;**1203**:113-119.
33. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrus J, et al. Respiratory health and individual estimated exposure to traffic-related air pollutants in a cohort of young children. *Occup Environ Med*. 2007;**64**:8-16.
34. Gehring U, Cyrus J, Sedlmeir G, et al. Traffic-related air pollution and respiratory health during the first 2 yrs of life. *Eur Respir J*. 2002;**19**:690-8.
35. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, et al. Air pollution and bronchitic symptoms in Southern California children with asthma. *Environ Health Perspect*. 1999;**107**:757–760.
36. Delfino RJ, Quintana PJ, Floro J, et al. Association of FEV₁ in asthmatic children with personal and microenvironmental exposure to airborne particulate matter. *Environ Health Perspect*. 2004;**112**:932–941.
37. Koenig JQ, Mar TF, Allen RW, et al. Pulmonary effects of indoor- and outdoor-generated particles in children with asthma. *Environ Health Perspect*. 2005;**113**:499–503.

38. Simoni M, Annesi-Maesano I, Sigsgaard T et al. School air quality related to dry cough, rhinitis and nasal patency in children. *Eur Respir J*. 2010;**35**:742–749.
39. Zauli Sajani S, Colaiacomo E, De Maio F, et al. Gruppo SEARCH. School environment and children respiratory health: the SEARCH project. *Epidemiol Prev*. 2009;**33**:239-41.
40. Simoni M, Cai GH, Norback D, et al. Total viable molds and fungal DNA in classrooms and association with respiratory health and pulmonary function of European schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;**22**:843-52.
41. Marks GB, Ezz W, Aust N, et al. Respiratory health effects of exposure to low-NO_x unflued gas heaters in the classroom: a double-blind, cluster-randomized, crossover study. *Environ Health Perspect*. 2010;**118**:1476–1482.
42. Cibella F, Cuttitta G, La Grutta S, et al. Proportional Venn diagram and determinants of allergic diseases in Italian adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;**22**:60-8.
43. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. ATS/ERS Task Force. *Eur Respir J*. 2005;**26**:319-38.
44. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;**40**:1324-1343.
45. Position paper: Allergen standardization, skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1993;**48**:48-82.
46. ATS/ERS Recommendations. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;**171**:912–930.
47. Norbäck D, Wieslander G. Biomarkers and chemiosensory irritation. *Int Arch Occup Environ Health*. 2002;**75**: 298–304.
48. Cibella F, Ferrante G, Cuttitta G, et al. The Burden of Rhinitis and Rhinoconjunctivitis in Adolescents. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;**7**:44-50.
49. Fano V, Cernigliaro A, Scondotto S et al. Mortality (1995-2000) and hospital admissions (2001-2003) in the industrial area of Gela. *Epidemiol Prev*. 2006;**30**:27-32.
50. Delfino RJ, Staimer N, Gillen D, et al. Personal and ambient air pollution exposure is associated with increased exhaled nitric oxide in children with asthma. *Environ Health Perspect*. 2006;**114**:1736-1743.

51. La Grutta S, Ferrante G, Malizia V, et al. Environmental effects on fractional exhaled nitric oxide in allergic children. *J Allergy (Cairo)*. 2012;**2012**:916926.
52. Rusconi F, Catelan D, Accetta G, et al. Asthma symptoms, lung function, and markers of oxidative stress and inflammation in children exposed to oil refinery pollution. *J Asthma*. 2011;**48**:84-90.
53. Settimo G, Mudu P, Viviano G. L'inquinamento atmosferico: problematiche generali nell'area di Gela. Ambiente e salute a Gela: stato delle conoscenze e prospettive di studio. *Epidemiol Prev*. 2009; (Suppl. 1) **33**:37-42.
54. Jacobs JH, Krop EJ, de Wind S, et al. Endotoxin levels in homes and classrooms of Dutch school children and respiratory health. *Eur Respir J*. 2013;**42**:314-322.